

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Dozimetrie ^{131}I -NaI u pacientů s karcinomem štítné žlázy

Autor: Magdaléna Cubrová
Vedoucí: Ing. Tereza Kráčmerová
Akademický rok: 2020/2021



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Student: Magdaléna Cubrová

Studijní program: Aplikace přírodních věd

Obor: Dozimetrie a aplikace ionizujícího záření

Název práce: Dozimetrie ^{131}I -NaI u pacientů s karcinomem štítné žlázy
(česky)

Název práce: Dosimetry for ^{131}I -NaI treatment of differentiated thyroid cancer
(anglicky)

Pokyny pro vypracování:

1. Teranostika pomocí ^{131}I -NaI u karcinomů štítné žlázy.
2. Plánování a verifikace u terapií pomocí ^{131}I -NaI.
 - a. Celotělová dozimetrie u ^{131}I -NaI.
 - b. Orgánová dozimetrie u ^{131}I -NaI.
3. Stanovování objemů lézí u karcinomu štítné žlázy.
4. Teoretická příprava pro měření a výpočet celotělové a orgánové dávky u ^{131}I -NaI.

Doporučená literatura:

- [1] LUSTER, M., S. E. CLARKE, M. DIETLEIN, M. LASSMANN, P. LIND, W. J. G. OYEN, J. TENNVALL a E. BOMBARDIERI. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008, **35**(10), 1941-1959. DOI: 10.1007/s00259-008-0883-1. ISSN 1619-7070.
- [2] LASSMANN, Michael, Heribert HÄNSCHEID, Carlo CHIESA, Cecilia HINDORF, Glenn FLUX a Markus LUSTER. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008, **35**(7), 1405-1412. DOI: 10.1007/s00259-008-0761-x. ISSN 1619-7070.
- [3] GEAR, Jonathan I., Maurice G. COX, Johan GUSTAFSSON, Katarina Sjögren GLEISNER, Iain MURRAY, Gerhard GLATTING, Mark KONIJNENBERG a Glenn D. FLUX. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018, **45**(13), 2456-2474. DOI: 10.1007/s00259-018-4136-7. ISSN 1619-7070.
- [4] DEWARAJA, Y. K., M. LJUNGBERG, A. J. GREEN, et al. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013, **54**(12), 2182-2188. DOI: 10.2967/jnumed.113.122390. ISSN 0161-5505.

Jméno a pracoviště vedoucího bakalářské práce:

Ing. Tereza Kráčmerová
Fakultní nemocnice v Motole
Samostatné oddělení lékařské fyziky
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Jméno a pracoviště konzultanta bakalářské práce:

MUDr. Veronika Simonová
Fakultní nemocnice v Motole
Samostatné oddělení lékařské fyziky
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

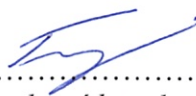
Datum zadání bakalářské práce: 14. 10. 2019

Termín odevzdání bakalářské práce: 7. 7. 2020

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.



garant oboru



vedoucí katedry


děkan

V Praze dne 14.10.2019



Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady uvedené v příloženém seznamu.

V Praze

.....
Magdaléna Cubrová

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucí bakalářské práce Ing. Tereze Kráčmerové, za odborné vedení mé práce, poskytování cenných rad a za trpělivost a pečlivost při jejím vytváření. Děkuji také MUDr. Veronice Simonové za možnost poskytnutých konzultací a Mehdimu Rajade za technickou i psychickou podporu při zpracování práce. Mé poděkování patří také mým rodičům, kteří mě při vytváření práce podporovali, a bez jejichž pomoci by nebylo možné práci dokončit.

Magdaléna Cubrová

Název práce: **Dozimetrie ^{131}I -NaI u pacientů s karcinomem štítné žlázy**

Autor: Magdaléna Cubrová

Obor: Dozimetrie a aplikace ionizujícího záření

Druh práce: Bakalářská

Vedoucí práce: Ing. Tereza Kráčmerová, Fakultní nemocnice v Motole

Konzultant: MUDr. Veronika Simonová, Fakultní nemocnice v Motole

Abstrakt: Představená práce se věnuje dozimetrii diferencovaného karcinomu štítné žlázy pomocí ^{131}I -NaI. Z důvodu dobré akumulace jodu diferencovaným karcinomem je využití tohoto radionuklidu velmi účinné. ^{131}I je beta i gama zářič zároveň. Lze ho využít k zobrazování pomocí gamakamery a tedy použít tyto vlastnosti k plánování terapeutické léčby. Při podávání terapeutických aktivit ^{131}I je třeba nepřesáhnout absorbovanou dávku 2 Gy na celé tělo při jedné frakci, zároveň je ale potřeba dosáhnout minimální absorbované dávky 300 Gy na zbytkové léze štítné žlázy k jejich zničení a 100 Gy na metastázy v uzlinách, pokud jsou přítomny. V práci jsou uvedeny metody výpočtu celotělové a orgánové dávky a také metody určování objemu cílových lézí karcinomu pomocí různých zobrazovacích metod. Práce je doplněna o doporučení MIRD a EANM pro kalibraci a korekce a praktickým výpočtem mrtvé doby detektoru dle doporučení MIRD.

Klíčová slova: nukleární medicína, ^{131}I -NaI, teranostika, kalibrace gamakamer

Title: **Dosimetry for ^{131}I -NaI treatment of differentiated thyroid cancer**

Author: Magdaléna Cubrová

Abstract: This bachelor thesis is dedicated to dosimetry for ^{131}I -NaI treatment of differentiated thyroid cancer. Due to the good accumulation of iodine in differentiated carcinoma, the use of this radionuclide is very effective. ^{131}I is a beta and gamma emitter at the same time. Accumulation of radioiodine can be visualized by gamma camera and thus, with these properties, to plan therapeutic treatment. The application of ^{131}I therapeutic activities should not exceed an absorbed dose of 2 Gy to whole body in one fraction. But at the same time, a minimum absorbed dose of 300 Gy should be achieved to residual thyroid remnants in a way to destroy them. Eventually 100 Gy should be achieved to nodal metastases, when present. The thesis presents calculation the wholebody and organ absorbed doses, and other processes for determining the volume of target cancer lesions using various imaging techniques. The thesis is amended by MIRD and EANM recommendations for calibration and correction of data and by practical calculations of the dead time characteristics of a detector according to MIRD recommendations.

Key words: nuclear medicine, ^{131}I -NaI, theranostics, calibration of a gamma camera

Obsah

Úvod	11
1 Teranostika pomocí $^{131}\text{I-NaI}$ u karcinomů štítné žlázy	12
1.1 Karcinomy štítné žlázy	12
1.1.1 Primární nádory	13
1.1.2 Sekundární nádory	15
1.2 Diagnostika karcinomu	15
1.3 Terapie karcinomu	15
1.3.1 Operace	16
1.3.2 Hormony štítné žlázy	17
1.3.3 Ozařování a chemoterapie	17
1.3.4 Biologická léčba	17
1.3.5 Radiojód	17
1.4 Teranostika karcinomu štítné žlázy	18
1.4.1 Diagnostika pomocí $^{131}\text{I-NaI}$	18
1.4.2 Terapie pomocí ^{131}I	19
2 Stanovování hmotnosti cílových lézí u karcinomu štítné žlázy	20
2.1 Ultrazvuk	20
2.2 SPECT	21
2.3 SPECT/CT	21
2.4 PET/CT	22
2.5 CT	23
2.6 MRI	23
3 Výpočet dávky $^{131}\text{I-NaI}$	24
3.1 MIRD formalismus	24
3.1.1 S-faktor	24
3.1.2 S-faktor celotělová dozimetrie	25
3.1.3 S-faktor orgánová dozimetrie	25

3.1.4	Kumulovaná aktivita	26
3.1.5	Nepřesnosti stanovení absorbované dávky	27
4	Korekce a kalibrace	28
4.1	Citlivost objemu systému	28
4.2	Korekce na rozptyl	29
4.3	Korekce na mrtvou dobu	29
4.4	Korekce na mrtvou dobu - Experiment	30
4.5	Korekce na efekt částečného objemu	33
4.6	Korekce na zeslabení	33
5	Plánování a verifikace u terapií pomocí ¹³¹I-NaI	35
5.1	Celotělová dozimetrie	35
5.1.1	Technické provedení	36
5.1.2	Dozimetrie krve	36
5.2	Orgánová dozimetrie	37
5.2.1	Technické provedení	37
	Diskuze	38
	Závěr	40

Seznam zkratek

ATC	Anaplastický karcinom, <i>Anaplastic Carcinoma</i>
CT	Výpočetní tomografie, <i>Computed Tomography</i>
cps	Impulzy za sekundu, <i>Counts per second</i>
DF	Korekční faktor mrtvé doby, <i>Dead-time factor</i>
DTC	Diferencovaný karcinom, <i>Differentiated Carcinoma</i>
EANM	Evropská asociace nukleární medicíny, <i>European Association of Nuclear Medicine</i>
FNAB	Tenkojehlová aspirační biopsie, <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
FTC	Folikulární karcinom, <i>Follicular Carcinoma</i>
ICRP	Mezinárodní komise pro radiační ochranu, <i>International Commission on Radiological Protection</i>
kcps	Kiloimpulzy za sekundu, <i>Kilocounts per second</i>
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dose</i>
MRI	Magnetická rezonance, <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MTC	Medulární karcinom, <i>Medullary Carcinoma</i>
No.	Číslo, <i>Number</i>
PET	Pozitronová emisní tomografie, <i>Positron Emission Tomography</i>
PTC	Papilární karcinom, <i>Papillary Carcinoma</i>
RC	<i>Recovery coefficients</i>

RIU	Radiojódový příjem, <i>Radioiodine Uptake</i>
ROI	Oblast zájmu, <i>Region Of Interest</i>
SPECT	Jednofotonová emistní výpočetní tomografie, <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
TEW	Trojité energetické okno, <i>Triple Energy Window</i>
TSH	Tyreotropní hormon, <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
UZ	Ultrazvuk, <i>Ultrasound</i>
VOI	Objemová oblast zájmu, <i>Volume Of Interest</i>

Úvod

Přestože jsou karcinomy štítné žlázy poměrně vzácným onemocněním, v rámci endokrinních onkologických onemocnění je to jeden z nejvíce se vyskytujících karcinomů. V závislosti na typu nádoru se léčba liší a prognóza je různá.

Jedna z možných léčeb diferencovaného karcinomu je pomocí radiofarmaka ^{131}I -jodidu sodného ($^{131}\text{I-NaI}$). Pacienti jsou radiojódem léčeni po 4-6 týdnech po chirurgickém odstranění štítné žlázy. Lze jím i léčit vzdálené metastázy v plicích a kostech. K radiojódové terapii pomocí ^{131}I jsou indikováni pacienti s diagnózami papilárního či folikulárního karcinomu, u kterých byla prokázána akumulace jodu. Pokud je karcinom refrakterní k radiojódu, využívá se například v dnešní době rozvíjená biologická léčba.

V současné době se využívá tzv. teranostiky, sloučení diagnostiky s terapií. Je trendem personalizovat léčbu na základě zjištěných dávek absorbovaných lézemi či kritickými orgány a následně výslednou léčbu také ověřovat. Plánování a verifikace léčby je možné provádět pomocí dozimetrie - celotělové či orgánové - již při první diagnostické aplikaci radiofarmaka. Celotělová dozimetrie se využívá k výpočtu maximální možné podané aktivity, aby se nepřekročil limit 2 Gy na kostní dřeň na frakci. Orgánová dozimetrie je nástrojem ke kontrole kritických orgánů a k cílené léčbě zbytkových lézí. Je třeba dosáhnout minimální absorbované dávky 300 Gy ke zničení zbytkové tkáně štítné žlázy a 100 Gy k léčbě případných metastáz v uzlinách.

K výpočtu korektní absorbované dávky je třeba stanovit objem lézí. Lze jej získat pomocí různých zobrazovacích metod, jako je například ultrazvuk či magnetická rezonance. Různé metody mají však svá omezení a nežádoucí vlivy, které mohou ovlivnit přesnost stanovení objemu či léčbu pacienta.

Obě dozimetrie lze provádět ze snímků jednofotonové emisní výpočetní tomografie, které jsou ale ovlivněny mnoha faktory, jako je mrtvá doba detektoru, rozptýlené záření, zeslabení záření v těle pacienta a efekt částečného objemu. Proto je třeba na snímky aplikovat korekce a provést kalibrace systému přístroje.

Součástí práce je praktické stanovení korekce na rozptyl a korekce na mrtvou dobu z dat naměřených na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Měření probíhalo na gamakameře Siemens Symbia Intevo Excel po dobu přibližně 2 měsíců.

Kapitola 1

Teranostika pomocí $^{131}\text{I-NaI}$ u karcinomů štítné žlázy

1.1 Karcinomy štítné žlázy

Karcinomy štítné žlázy jsou poměrně vzácným nádorovým onemocněním, představuje přibližně 1 % ze všech onkologických onemocnění [1, 2]. Každý rok přibude přibližně 45 nových případů karcinomu štítné žlázy na 1 milion obyvatel [3]. Přestože je karcinom štítné žlázy vzácné nádorové onemocnění, v rámci endokrinních onkologických onemocnění se jedná o jeden z nejčastěji se vyskytujících karcinomů (až 92 % [3]). [1-3]

Spektrum nádorů tyroidey je velice široké. Mohou to být nádory benigní, bez žádného vážného rizika, až po nádory velice agresivní, se špatnou prognózou. Prognóza onemocnění je individuální. Tumory se vyskytují ve všech věkových skupinách a jsou 5 krát častější u žen než u mužů [1, 3]. Nádory štítné žlázy vycházejí z folikulárního epitelu žlázy a jsou závislé na produkci a stimulaci hormony. Většina těchto tumorů je schopna vychytávat jod v jakékoliv formě, což je vlastnost, kterou následně využívá teranostika radiojódem. Vzhledem k současným možnostem diagnostiky je možné včasné zachycení a následná léčba může být úspěšnější. K diagnostice se využívají jak neinvazivní metody jako je ultrazvukové vyšetření, diagnostika radiofarmaky, například $^{131}\text{I-NaI}$, ^{99m}Tc pertechnetat nebo $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, nebo sledování nádorových markerů z krve, tak metody miniinvazivní, jako tenkojehlová aspirační biopsie (angl. Fine Needle Aspiration Biopsy, dále FNAB). [1-3]

Faktory ovlivňující nádorový růst jsou různé, nejvíce se však uplatňuje životní prostředí, vliv ionizujícího záření, stimulační faktor, genetika nebo jiná primární onemocnění, způsobující následně tyto karcinomy. [2]

Při nedostatku jodu v potravě se může pacientům rozvinout tzv. endemická struma, v jejímž terénu později může vzniknout karcinom. V dnešní době je ale doplňován do potravin a proto počet lidí s jeho nedostatkem klesá [2]. Díky tomu se výskyt endemických strum snižuje. [2]

Při působení ionizujícího záření v dávce 0,1 - 10 Gy je možná zvýšená incidence karcinomu štítné žlázy [2]. Toto ozáření může být způsobeno kontaminací radio-

nuklidy v důsledku jaderných katastrof a nebo nukleárních zbraní. [2]

Další faktor přispívající k rozvoji karcinomu štítné žlázy je například zvýšená hladina tyreotropního hormonu (Thyroid-Stimulating Hormone, dále TSH), který stimuluje sekreci hormonů štítné žlázy. Při této zvýšené hladině může dojít ke změnám na imunologické úrovni. [2]

Genetika také hraje roli v příčinách karcinomu tyroidey. Pouze 0,5-5 % [2] papilárních karcinomů je ovlivněno genetikou, zatímco u medulárních karcinomů je genetická vazba až 25 % [2]. [2]

Posledním faktorem, který významněji může ovlivnit výskyt nádoru štítné žlázy, je mutace genů, způsobena vzácnými syndromy, např. Gardnerův komplex, Cowdenův komplex a Carneyův komplex. [2]

Karcinomy se dle etiologie dělí na primární a sekundární nádory štítné žlázy.

1.1.1 Primární nádory

Primární nádory štítné žlázy vznikají přímo ve žláze, nejsou následkem metastázy. Dělíme je na další 4 typy, které pokrývají téměř 98 % všech maligních onemocnění štítné žlázy [4]. Diferencované nádory jsou nejčastější, patří do nich papilární karcinomy (angl. Papillary Carcinoma, dále PTC) a folikulární karcinom (angl. Follicular Carcinoma, dále FTC). Menší četnost mají nediferencované anaplastické karcinomy (angl. Anaplastic Carcinoma, dále ATC) a medulární karcinomy (angl. Medullary Carcinoma, dále MTC). [1, 2, 4]

Papilární karcinom

Papilární karcinom štítné žlázy je nejčastější typ karcinomu. V zemích s dostatečným příjmem jodu představuje 45-80 % ze všech nádorů tyroidey [1, 4]. Výskyt tohoto karcinomu není obvyklý ani u dětí a dospívajících, ale nejčastěji se vyskytuje mezi 40 a 60 rokem pacientů. [4]

Většinou je tento karcinom omezen pouze na oblast štítné žlázy, pouze výjimečně zakládá vzdálené metastázy, jako jsou plíce, kosti a další oblasti, např. játra. Metastazuje převážně do krčních lymfatických uzlin (regionální spádových lymfatických uzlin buď na stejné nebo i opačné straně krku), roste pomalu a má tendence recidivovat. Pozdní recidivy jsou však vzácné. Karcinom často zakládá mikrometastázy i v kontralaterálním laloku, vyskytuje se v 3.-6. dekádě (postíženy bývají i děti a dospívající). Dětsí pacienti s tímto karcinomem jsou většinou diagnostikováni až na základě suspektně nalezené uzliny. Mívají často i metastázy v plicích, přestože to pro tento nádor není typické. [1, 2]

Papilární karcinom se obecně řadí k méně agresivním karcinomům štítné žlázy, vyznačuje se též dobrou schopností akumulace radiojodu, což se poté využívá jak v diagnostice (^{123}I nebo ^{131}I), tak v terapii (^{131}I). Prognóza je příznivá i u starších pacientů. Uvádí se, že míra přežití 5 let je 90-95 % a 10 let 80-95 % [4]. [4, 5]

Folikulární karcinom

Dalším z diferencovaných nádorů štítné žlázy je folikulární karcinom. Je druhý nejčastější karcinom štítné žlázy. Tvoří 10-20 % nádorů štítné žlázy [3, 4]. Vyskytuje se obzvláště v zemích s nedostatkem příjmu jodu, ale díky obohacení některých potravin jodem se výskyt tohoto karcinomu snížil. Podobně jako u papilárního karcinomu se vyskytuje ve všech věkových skupinách, nejvíce mezi 50. a 60. rokem, ale u mladších jedinců je incidence tohoto nádoru spíše výjimečná [3, 4].

Ochotně zakládá vzdálené metastázy, většinou jsou postižené plíce a kosti (15-20 % [1]). Lokální metastázy v uzlinách jsou méně časté. [1]

Prognóza je o něco méně příznivá než u PTC. Gimm et al., 2000 uvádí, že přežití 10 let u tohoto typu je 70-95 %, ale některé varianty FTC jsou agresivnější a jejich míra přežití 10 let je pouze 25-45 % [4]. [4]

Anaplastický nediferencovaný karcinom

Anaplastický, nediferencovaný, karcinom je nejen nejagresivnější nádor štítné žlázy, ale patří k nejagresivnějším nádorům lidského těla. Vyskytuje se většinou u starších osob po 50.-60. roce života [4]. Tvoří přibližně 10 % ze všech maligních onemocnění thyroidey [1, 3]. Pacienti s tímto nádorem mají již dlouhodobou anamnézu strumy, která se začala rychle zvětšovat. [1, 3]

Nádorové buňky ATC se dostanou do cév a následně se cévním řečištěm dostávají do jiných orgánů a tkání (hematogenní cesta) a nebo se podobnou formou šíří lymfatickým systémem. Nádor ničí jak tkáň štítné žlázy, tak tkáň orgánů, do kterých metastazoval. [1, 3]

Nádor špatně akumuluje radiojód a proto se využívá jiných metod k vyléčení, například zevní ozařování nebo chemoterapie. Prognóza tohoto typu je velmi špatná. Většina pacientů umírá do 1 roku od diagnostikování rakoviny. Míra přežití 5 let je 1-5 % [4]. [3, 4]

Medulární karcinom

Čtvrtý typ karcinomu štítné žlázy je medulární karcinom, který na rozdíl od ostatních typů, které vycházejí z epitelových buněk, vychází z C-buněk. C-buňky pochází z neuroektodermu, z něhož se vyvíjí nervová soustava strunatců. Tvoří přibližně 8-10 % [4] všech maligních onemocnění štítné žlázy. Oproti předchozím typům je zvláštní častým hereditárním výskytem a rovněž výskytem v rámci syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie, kde kromě rakoviny štítné žlázy jsou postiženy i jiné endokrinní žlázy. [1, 4]

Téměř všechny MTC obsahují větší množství kalcitoninu, hormon tvořený právě C-buňkami. Toto zvýšení se v diagnostice využívá jako nádorový marker. Přibližně 25 % [4] všech MTC má spojitost s genetikou (familiární formy) a 75 % [4] MTC je sporadický. [4]

V 25-30 % [4] případů karcinom metastazuje do jater. Často metastazuje i do plic. Obvyklá léčba spočívá v totální tyreoidektomii, včetně odstranění lymfatické drenáže

centrálního oddílu krku i laterálních krčních uzlin, které jsou také často nádorem infiltrovány. V případě průkazu metastáz v uzlinách se provádí modifikovaná krční disekce lymfatických spádových uzlin s následnou zajišťovací aktinoterapií. [4]

80-90 % [1,4] pacientů se sporadickým MTC přežijí 5 let, 60-70% [1,4] jich přežije 10 let od diagnózy. [1,4]

1.1.2 Sekundární nádory

Sekundárními nádory se rozumí metastázy nádorů do štítné žlázy. Jejich výskyt je velmi malý, obvykle jde o metastázy z okolních orgánů—hrtan, průdušnice, hltan nebo jícen. Mohou také vznikat hematogenní cestou a nebo šířením lymfatickým systémem. [1]

1.2 Diagnostika karcinomu

Karcinom štítné žlázy probíhá ze začátku bezbolestně, bezpříznakově. K diagnostice karcinomu se využívá mnoho metod.

Nejdůležitější vyšetření je FNAB a vyšetření ultrazvukem. První zmíněné vyšetření se provádí u štítných uzlů, které jsou klinicky podezřelé z malignity. V některých případech je schopna určit diagnózu během několika málo hodin. [2-4]

Ultrazvukem se vyšetřuje lokalizace, vzhled, velikost uzlu a prokrvení Dopplerovskou metodou. Hodnotí se taktéž tkáň štítné žlázy a okolní parenchym a velikost uzlů štítné žlázy. [2-4]

Další diagnostický postup je hledání vzdálených metastáz. Ty jsou ve většině případů přítomny u dětí nebo adolescentů s PTC. U pacientů s FTC jsou vzdálené metastázy také obvyklé a může jít i o prvotní symptom. [2]

Na některých pracovištích pacienti podstupují také rentgen plic k vyloučení plicních metastáz.

Další způsob diagnostiky je například pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografií (Single Emission Computed Tomography, dále SPECT), analýzou markeru tyreoglobulinu nebo diagnóza pomocí radiojodu. [2-4]

U diferencovaných karcinomů štítné žlázy (angl. Differentiated Thyroid Carcinoma, dále DTC) se pacient zařadí dle systému TNM, sloužící k jednoduchému popisu rozsahu nádoru a určení stádia onemocnění (v následující tabulce 1.1). Kompletní TNM klasifikaci pacienta lze dokončit v a až souladu s histologií a zobrazovacími metodami. Dle zařazení pacienta se následně rozhoduje o způsobu léčby. [2-4]

1.3 Terapie karcinomu

Zvolení správné terapie předchází mnoho vyšetření a následná klasifikace karcinomu. Mezi nejčastější léčby patří totální tyreoidektomie, podání radiojodu či léčba hormony.

Označení	Charakteristika	Poznámka
T	primární tumor	
TX	primární nádor nemůže být určen	
T0	primární nádor nenalezen	
Tis	karcinom ohledaný na místě	
T1	nádor je menší než 2 cm	bez potřeby další onkologické léčby
T1a	nádor ≤ 1 cm	
T1b	nádor > 1 cm	
T2	primární velikost nádoru je 21-40 mm, je omezen pouze na štítnou žlázu	prognóza velmi dobrá
T3	nádor je větší než 4 cm, je omezen na štítnou žlázu a nebo je to nádor s minimálním šířením mimo štítnou žlázu (např. na štítohrudní sval nebo do okolních měkkých tkání kolem štítné žlázy)	
T4a	nádor jakékoli velikosti, šíří se mimo pouzdro štítné žlázy, postihuje podkoží, hrtan, jícen, průdušnice, nerv laryngeus recurrens	prognóza špatná; chirurgicky odstranitelný
T4b	nádor postihuje prevertebrální fascii, cévy mezihrudí a obrůstá krkavici	
N	lymfatické uzliny	
NX	postižení regionálních uzlin nemůže být určeno	
N0	uzliny nehmotné, bez metastatického postižení	
N1	metastázy v regionálních uzlinách přítomné	prognóza dobrá
N2	metastázy jsou přítomné v ipsilaterálních lymfatických uzlinách	
N3	metastázy jsou bilaterální či kontralaterální krční nebo v mezihrudí	prognóza horší
M	vzdálené metastázy	
M0	vzdálené metastázy nejsou přítomné	
M1	prokázaná přítomnost vzdálenost metastáz	prognóza špatná

Tabulka 1.1: TNM klasifikace pro zhoubné nádory štítné žlázy, 8. vydání 2017 [16]

1.3.1 Operace

Operace štítné žlázy se provádějí na specializovaných pracovištích. Pokud je nádor větší než 1 cm, zpravidla se indikuje totální tyreoidektomie. Většinou, pokud je výsledek diagnózy jednoznačný, chirurgický zákrok probíhá ve stejnou dobu. Pokud výsledek diagnózy není jednoznačný, ale ultrazvukem se najdou malé tumory v druhém laloku štítné žlázy, indikuje se totální výkon také. Obecně je častěji doporučována v Evropě než v USA. [2, 4]

U PTC je indikována pokud jsou přítomny lymfogenní metastázy. U pacientů s FTC je totální výkon široce doporučován. Přestože metastázy u tohoto typu jsou velice časté, lze je léčit podáním radiojódů. MTC nemají schopnost vychytávat ra-

diojód, ale dokáží vychytávat ^{131}I -mIBG. Totální tyroidektomie je tedy řešením volby. Pokud jsou postižené i lymfatické uzliny, provádí se následně ještě aktinoterapie. [2, 4]

1.3.2 Hormony štítné žlázy

Hormony se přímo neléčí nádor, ale zpomaluje se jeho růst v případě uzlíků na krku. Pokud jsou pacienti odoperováni a zajištění léčbou radiojódem, podávají se jim hormony štítné žlázy tak, aby se vyvolala subklinická hypertyreóza (tedy zvýšená funkce štítné žlázy). Podávané hormony potlačují produkci TSH a zpomalí se možný růst reziduálních buněk. Jedná se o léčbu supresní. [6]

Využívá se řada tyreoidálních hormonů, nejvíce však syntetický tyroxin. Ten je identický s hormonem, který štítná žláza vylučuje. Většině pacientů vyhovuje pouze tento hormon (až 85 % léčených). [6]

Je však u pacientů nutné hlídat hladiny TSH a FT4 (thyroxin) a zejména celkový stav pacienta. Důležitá je kardiovaskulární tolerance léčby. [6]

1.3.3 Ozařování a chemoterapie

Pokud tumor nelze chirurgicky odstranit může se využít léčby ozařováním. U pacientů s nediferencovaným karcinomem nemá radiojód vliv a proto se leckdy využívá právě zevní ozáření, aby byl lokální tumor pod kontrolou. [4]

Využití chemoterapie je výjimečné. Nicméně se využívá, pokud pacienti mají rozsáhlé vzdálené metastázy. [4]

1.3.4 Biologická léčba

Biologické léčby se využívá u karcinomů refrakterních k radiojódové léčbě. V dnešní době k léčbě diferencovaných karcinomů jsou zaregistrovány 4 cílené léčebné přípravky - sorafenib a lenvantinib k léčbě papilárního, folikulárního karcinomu a karcinomu z Hurthleho buněk, vandetanib k léčbě medulárního karcinomu a cabozantinib k léčbě pokročilého či metastazujícího karcinomu štítné žlázy. [18, 19]

1.3.5 Radiojód

Většina pacientů s DTC jsou léčeni pooperačně radiojódem, přibližně za 6-8 týdnů od vykonání zákroku [1]. Diferencovaný karcinom dobře akumuluje radiojód a proto se využívá této metody po totální tyroidektomii, kdy jsou zbytky štítné žlázy zničeny tímto radionuklidem. Také se jeví jako účinný při léčbě metastáz v plicích a kostech. [1, 2, 4]

Využívá se radionuklidu ^{131}I , což je smíšený β^- a γ zářič s poločasem rozpadu 8 dní. Radiojódová terapie se provádí u pacientů s hlubokou hypothyreózou. Následně je nutná supresní léčba, která potlačuje hladinu TSH. [1, 2, 4]

U MTC se tato metoda nevyužívá, jelikož C-buňky nevychytávají jod. [1, 2, 4]

1.4 Teranostika karcinomu štítné žlázy

Tato práce se zaměřuje na diferencovaný karcinom štítné žlázy.

Pojem *teranostika* je vlastně spojení dvou slov - terapie a diagnostika. Využívá se k zjištění, zda terapie bude u individuálního pacienta účinná. Radiojód se využívá v medicíně k diagnostice i k léčbě již přes 75 let, Přesto až v roce 1996 došlo vědci Carrascem a spol k úplnému pochopení, jak buňky tuto látku akumulují. [7, 12, 14]

Veliký úspěch má tato metoda v nukleární medicíně, jelikož se k diagnostice a terapii využívá identická látka - radiofarmakum -, ale podávána v jiných aktivitách. [7, 12]

^{131}I se využívá oproti jiným radiofarmakům nejvíce vzhledem k jeho snadnému a levnému získávání. Vzniká jako odpadní produkt jaderného reaktoru při bombardování telluru ^{131}Te . [7, 12]

Obecně se léčba radiojódem využívá ve 3 situacích: 1) Zničení zbytků tkáně štítné žlázy po tyreoidektomii, 2) jako následná léčba již zahájené léčby rakoviny a 3) k léčbě známé biochemické nebo strukturální nemoci. [13]

Je zřejmé, že větší dávky podaného radiojodu zničí s větší jistotou nádorové buňky, ale zároveň budou ozářeny též zdravé tkáně. Využívá se proto výpočtů dozimetrie, aby se zabránilo většímu ozáření jiných zdravých tkání a aby se zjistila maximální možná bezpečná dávka od radioaktivního jodu. [13]

Štítná žláza využívá přírodního jódu na tvorbu hormonů, které produkuje - thyroxin a triiodothyronin [7]. Nahrazení přírodního stabilního jódu ^{127}I za radiojód ^{131}I způsobí úmrtí zbývajících rakovinných buněk diferencovaného karcinomu, které tuto látku absorbují. Radiojód emituje β^- záření (90 %) o střední energii přibližně 192 keV a maximální energii 610 keV a γ záření (10 %) o energii 374 keV. Při podání tohoto radiofarmaka tedy dochází k ozáření zbytků štítné žlázy beta zářením, jelikož má dosah v měkké tkáni přibližně 1 mm, a zároveň lze pomocí gamakamery vizualizovat léze díky gama záření. V praxi se tedy obvykle radiojód podá po totální tyreoidektomii, aby se zničila zbývajících nádorová tkáň. [7, 12, 14]

1.4.1 Diagnostika pomocí $^{131}\text{I-NaI}$

Léčba radiojódem je indikována u pacientů po operaci diferencovaného nádoru. Využívá se, pokud tumor byl větší než 1 cm, nebo pokud se histologie nálezu jeví jako agresivní, pokud karcinom zasáhl lymfatický nebo vaskulární systém, pokud jsou přítomny vzdálené metastázy, aj. [9]

Vzhledem k tomu, že je důležité, aby zbývajících tkáně štítné žlázy akumulovali radiojód, je třeba udělat několik vyšetření, na jejichž základě se bude stavět léčba přímo určená konkrétnímu pacientovi. Je třeba znát kompletní anamnézu pacienta včetně krevních testů. Mimo jiné se měří hladina thyroglobulinu, hladina thyrotropinu, kreatininu aj. Využívá se i ultrazvuku, jelikož díky němu lze zjistit metastázy krčních uzlin, nebo rentgenu ke zjištění metastáz v plicích. [9, 13]

Přibližně 6-8 týdnů po chirurgickém odstranění štítné žlázy se pacient dostává na oddělení nukleární medicíny. Před terapií ^{131}I se pacientovi navrhuje dieta, kdy

požívá co nejméně přírodního jodu, aby následně štítná žláza absorbovala právě požadovaný radioaktivní jod. Dříve se dělal 24-hodinový test moči, aby se zjistilo, jak pacient jod vylučuje. Optimální hodnoty jsou $50 \mu\text{g}/24\text{h}$ [14]. Taktéž je třeba pozastavit hormony štítné žlázy přibližně 3 týdny před léčbou, jelikož též obsahují jod. [9, 14]

Důležitým bodem diagnostiky je scintigrafie, kterou se měří akumulace radiojodu. Měří se vstřebávání ve štítné žláze v po 24h po podání. K diagnostice se využívá malých aktivit, 35-111 MBq jodu 131 [3, 17]. Díky snímku se mohou zobrazit tkáně štítné žlázy, které zbyly po operaci nebo také uzliny a plicní metastázy. [3, 13–15]

1.4.2 Terapie pomocí ^{131}I

Ke zničení zbytků štítné žlázy po operaci se využívá standardně aktivit přibližně 1,11-3,7 GBq [9, 14]. V případě zničení zbytků by absorbovaná dávka by měla být větší než 300 Gy a v případě metastáz v uzlinách větší než 100 Gy [10]. K léčbě karcinomu štítné žlázy v krčních či mezihrudních uzlinách se využívají aktivity 4,4-7,4 GBq [14]. Pokud jsou přítomné i vzdálené metastázy, využívá se aktivit i větších, 7,4 GBq a více. [11, 14]

Téměř jediným limitem, který omezuje podanou aktivitu jodu, je absorbovaná dávka kostní dřene. Ta by neměla překročit 2 Gy. [9, 14]

Přibližně 3-7 dny po podání terapeutického ^{131}I by pacient měl podstoupit celotělovou scintigrafii a případný sken SPECT spojený s výpočetní tomografií (Computed Tomography, dále CT). Toto snímání odhalí i předtím skryté poškození a také podá informaci, zda je terapie u pacienta účinná. [9, 11, 14]

Kapitola 2

Stanovování hmotnosti cílových lézí u karcinomu štítné žlázy

Chirurgickým odstraněním štítné žlázy nebo uzlin se většinou nepovede odstranit kompletně celou tkáň. Pokud by se ale zbytková tkáň zanechala v těle, mohlo by nadále docházet k růstu rakovinných buněk a k možným metastatickým procesům. Z toho důvodu je třeba zbytkovou tkáň zničit, v našem případě pomocí záření ^{131}I .

Taktéž je ale třeba kontrolovat, aby dávka, kterou pacient obdrží po aplikaci terapeutické aktivity, byla účinná z důvodu dosažení prahových dávek, a zároveň bezpečná. Touto problematikou se zabývá kapitola 5. Ve výpočtech je třeba znát co nejpřesněji objem zbytkové tkáně. Objem je možné získat různými modalitami, které jsou diskutovány níže.

2.1 Ultrazvuk

Poslední dobou se vyšetření ultrazvukem (dále UZ) krku a štítné žlázy využívá častěji, než dříve. Díky ultrazvuku je možné zachytit velké množství abnormálních jevů na štítné žláze a jejich vymezení a následné vyšetření odhalí, zda jsou uzliny benigní či maligní. Využívá se také při FNAB vyšetření, aby bylo co nejpřesnější nebo při detekci metastáz v uzlinách. [37, 39, 40]

UZ sonda by měla být vysokofrekvenční (7,8-13 MHz [37, 40, 41, 51]). Vysoké frekvence umožňují lepší rozlišení a tudíž lepší klasifikaci uzlin, zda jsou benigní či maligní a úspěšnější detekci malých struktur. Nicméně s vyšší frekvencí klesá hloubka, kterou lze zobrazit. [37, 40, 41]

Výhoda vyšetření ultrazvukem je především jeho dostupnost, nízká cena a okamžitý výsledek vyšetření. [37]

Sonografie se též využívá u pacientů po totální či částečné tyroidektomii, kvůli dohledu nad nemocí či případnému návratu karcinomu, jelikož je obzvláště velmi citlivý na recidivu diferencovaného karcinomu štítné žlázy (od 90% do téměř 100% úspěšnosti [38]). [37, 38]

Objem se vypočítá za pomoci aproximace elipsoidem, dle vzorce:

$$V = v \cdot d \cdot l \cdot \frac{\pi}{6} \quad (2.1)$$

kde v je výška elipsoidu, d je hloubka a l délka. [30, 50–52]

Nicméně určení objemu takovýmto způsobem znamená vysoké nepřesnosti, někdy i větší než 20 % [30, 52]. Ve studii Reinartz et. al., 2002 porovnali snímky z UZ se snímkem z magnetické rezonance. Došli k závěru, že podhodnocení objemu u metody ultrazvukem dochází přibližně u 80 % případů [52]. [30, 51, 52]

2.2 SPECT

U vyšetření jednofotonovou emisní výpočetní tomografií se využívá detekce píku úplné absorpce energie fotonů. V případě ^{131}I je snímán fotopík o energii 364 keV. [48]

Dle Committee on Medical Internal Radiation Dose (dále MIRDO) Pamphlet No. 24 je doporučeno používat vysokoenergetický mnoho otvorový kolimátor s paralelními otvory. Co se krystalu týče, ideální je používat NaI(Tl) krystal o tloušťce 15,9 mm (5/8"). Vhodná matice pro snímání SPECT je 128 x 128 pixelů. Čas snímání od aplikace se volí dle četnosti impulzů, v závislosti na typu přístroje je maximální doporučená četnost 10 - 40 tisíc impulzů za sekundu (kilocounts per second, dále kcps). Při vyšších hodnotách je vliv mrtvé doby kamery markantnější. Doba snímání by neměla překročit 40 sekund na projekci neboli 20 minut na celkové snímání, a to kvůli možnému pohybu pacienta. Celkový počet projekcí by měl být 120, tedy 60 snímků jedním detektorem u dvouhlavé gamakamery [47, 48, 53]

SPECT se využívá k tomu, aby se kvantifikovala aktivita v konkrétním orgánu či přímo v nádoru. Chybovost určení aktivity pro ^{131}I však může dosáhnout více než 30 % [48] bez použití korekcí. [48]

Jak již bylo řečeno dříve v kapitole 2, k výslednému výpočtu aktivity je třeba znát přesný objem této tkáně. Díky vysokoenergetickým kolimátorům má ale prostorový obraz ze SPECT velmi špatné rozlišení, přibližně 20 mm [47]. Očekává se tedy velká chyba obzvláště pro objemy menší než 8 ml [48] a určení objemu zbytkové tkáně je tedy velmi nepřesné. Proto k získání přesnějšího obrazu lze spojit zobrazování SPECT s výpočetní tomografií, jelikož díky CT zobrazíme i anatomickou strukturu a tím zpřesníme stanovení objemu. [47, 48]

V klinické praxi má SPECT omezené využití. Největší přínos je však při zjišťování a léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy a jeho vzdálených metastáz. Pacientský 2D snímek ze SPECT je na obrázku 2.1. [37]

2.3 SPECT/CT

Zobrazování pomocí této metody umožňuje spojení dvou obrazů - SPECT a CT. Díky SPECT lze zobrazit ložiska vychytávající ^{131}I a CT poskytne anatomický obraz



Obrázek 2.1: Diagnostický snímek pacienta snímaný gamakamerou.

pacienta. Jsme tedy schopni charakterizovat rozsah lézí a anatomicky je lokalizovat a určit jejich tvar oproti prostému SPECT . [42, 46]

Další výhodou tohoto zobrazování je, že díky korekci na atenuaci lze podchytit ložiska akumulující radiojód, která nemusejí být na prostém SPECT viditelná a lze zpřesnit stanovení aktivity v lézích. Ahmed et al. 2018 uveřejnili, že SPECT/CT přesně určil 85 % [46, 57] nic neprokazujících ohnisek za použití ^{131}I v případě diferencovaného karcinomu štítné žlázy. [46, 48, 53, 57]

Je doporučeno využívat SPECT/CT po radionuklidové terapii, nikoli po podání diagnostické aktivity radiofarmaka, vzhledem k tomu, že některé léze akumulují pouze malé procento diagnostické aktivity a nejsou na snímku dobře vidět. Ze snímků lze vyčíst také rozložení aktivity v těle. Díky CT je možné také zjistit léze, které nevyčytávají jod. [48]

Rozlišení SPECT/CT se mění v závislosti na kolimátoru, pro kolimátor pro vysoké energie je rozlišení 13,4 mm [48]. [48, 54]

2.4 PET/CT

Pokud pacient vykazuje vyšší hodnoty TSH, ale přesto jsou např. celotělová scintigrafie či vyšetření ultrazvukem negativní, může to nasvědčovat dediferenciaci karcinomu, což znamená, že tumor již neakumuluje jod. Na druhou stranu je schopný akumulovat glukózu, tudíž se může aplikovat ^{18}F -Fludeoxyglukóza a udělat snímek pacienta pomocí pozitronové emisní tomografie (angl. Positron Emission Tomography, dále PET). Senzitivita PET se pohybuje od 45 % do 75 % u detekce rekurentní rakoviny štítné žlázy. [45]

Využití hybridního PET/CT umožňuje získat i anatomické zobrazení pacienta, nikoli jen funkční. Kombinací obou přístrojů získáme i větší citlivost i specifitu. Taktéž se díky přesnější lokalizaci tumoru za pomoci CT omezí falešně pozitivní nálezy. [45]

U diferencovaného karcinomu lze využít k zobrazení lézí ^{124}I . Freudenberg et al., 2004 porovnával výsledky z PET/CT a z celotělové scintigrafie. Ukázalo se, že úspěšnost detekce lézí byla 83 % u celotělové scintigrafie za použití ^{131}I a téměř 100 % u hybridního ^{124}I - PET/CT. [49]

Rozlišení přístroje je velmi dobré, přibližně 2,3 mm pro ^{124}I [58]. [55, 58]

2.5 CT

Výpočetní tomografie stejně jako magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging, dále MRI) umožňuje zjistit, zda se tumor rozšířil i do okolních tkání a orgánů, jako je jícen, průdušnice a cévy. Ve srovnání s ultrazvukem je CT citlivější v zobrazování celé oblasti krku. Využívá se také k detekci vzdálených metastáz v plicích i kostech. V dnešní době je rozlišení CT strojů přibližně 0,5 x 0,5 mm v planárním řezu a od 0,1 až do 0,5 mm ve vertikálních řezech. [37, 43, 45, 56]

Velkou nevýhodou použití CT je, že při zobrazování štítné žlázy je nutné využít jodového kontrastu. Ten ale narušuje radiojódovou léčbu. Zbytky štítné žlázy se kontrastním jodem nasatí a nadále nebudou v takové míře akumulovat radiojód a tudíž nebude účinnost terapie tak velká. [45]

2.6 MRI

Veliké pozitivum magnetické rezonance je fakt, že nevyužívá žádné jodové kontrastní látky a ionizujícího záření. Lze tedy tuto metodu použít i během doby, kdy pacient nemůže požívat jod kvůli léčbě DTC karcinomu. [44]

Předoperační vyšetření začíná ultrazvukem a pokud je pozření na lokální proniknutí tumoru do okolních tkání, lze využít právě MRI nebo případně CT. Nicméně tyto metody snadno přehlédnou malé, multifokální nebo rozptýlené léze. [44]

CT tak jako MRI mají přibližně stejné přesnosti určení poškození okolních orgánů. Přesnosti u různých orgánů jsou v tabulce 2.1.

	CT [%]	MRI [%]
Průdušnice	83	90
Jícen	91	91
Rekurentní laryngeální nerv	86	88
Krční cévy	99	91
Vnitřní hrdelní žíla	97	-

Tabulka 2.1: Přesnost CT a MRI při zjišťování invazí mimo štítnou žlázu [44]

Při výpočtu objemu štítné žlázy lze využít snímku MRI a následně objem vypočítat pomocí vzorce (2.1) nebo pomocí výpočetních programů, zakreslující přesnější hranice zbytkové tkáně. Ale i u metody stanovení objemu pomocí vzorce (2.1) dochází k podhodnocení a to přibližně u 61,7 % případů. [52]

Kapitola 3

Výpočet dávky $^{131}\text{I-NaI}$

3.1 MIRd formalismus

Je mnoho možností, jak vypočítat absorbovanou dávku. V nukleární medicíně se však nejčastěji využívá MIRd formalismus. Příslušné biokinetické modely berou v úvahu umístění, distribuci a vztah cílové tkáně s ostatními orgány uvnitř těla. MIRd formalismus je tedy standardní obecný model k určování absorbované dávky v celém těle. Lze jej použít pro více radionuklidů, tato práce se zaměří však pouze na ^{131}I . [21, 23]

Nejobecnější vzorec pro střední absorbovanou dávku je následující:

$$D = \tilde{A} \cdot S(Z \rightarrow C)[Gy] \quad (3.1)$$

kde \tilde{A} je kumulovaná aktivita v MBq a S je S-faktor v Gy/MBq·h pro daný radionuklid cestou *zdroj* \rightarrow *cíl*. [27, 59, 60]

Výsledně se celková dávka vypočítá jako součet všech dávek od všech zdrojových orgánů: [27]

$$D = \sum_Z D(Z \rightarrow C) \quad (3.2)$$

3.1.1 S-faktor

S-faktory závisí na fyzikálních charakteristikách podaného radionuklidu - na typu záření, na energii emitované za přeměnu - a na dalších anatomických parametrech, jako je věk a pohlaví pacienta či hmotnost a velikost cílového orgánu. Také hraje roli geometrie matematického fantomu, který reprezentuje dospělého člověka či dítě. [23, 59, 60]

Dle ICRP 128, 2015 je S-faktor definován jako:

$$S = \sum_i \frac{E_i Y_i \Phi_i}{M_{rT}} = \sum_i \frac{\Delta_i \Phi_i}{M_{rT}} \quad (3.3)$$

kde E_i je energie částice typu i , Y_i je relativní četnost emise částice o energii E_i a Φ_i je absorbovaná frakce energie, která je následně absorbována cílovou oblastí. [27, 60]

V dozimetrii se S-faktor získává pomocí simulace Monte Carlo. K výpočtu se v průběhu času se využívaly tři různé modely lidského těla:

1. Analytický model, kdy anatomie byla popsána analytickými funkcemi. Celé tělo bylo reprezentováno jednoduchými geometrickými objekty, jako jsou sféry či válce. [59]
2. Voxelový model, který nabízí přesnější fantom lidského těla. Orgány jsou zobrazeny přesněji díky tomografickým snímkům. [59]
3. Matematický model NURBS využívající počítačovou grafiku k zobrazení různých povrchů. [59]

S-faktory mohou být někdy přepočítávány pomocí tabulkových hodnot následovně:

$$S_p \approx S_t \cdot \frac{M_t}{M_p} \quad (3.4)$$

kde S_p je přepočítávaný S-faktor, S_t je tabulkový S-faktor, M_t je tabulková hmotnost a M_p je přepočítávaná hmotnost. [59]

3.1.2 S-faktor celotělová dozimetrie

K výpočtu celotělové absorbované dávky z 1D detektorů nebo z celotělových snímků se využívá následujícího vzorce:

$$S(r_{WB} \leftarrow r_{WB}) = 1,34 \cdot 10^{-4} m^{-0,921} \left[\frac{Gy}{MBq \cdot h} \right] \quad (3.5)$$

kde m je hmotnost pacienta. [61]

3.1.3 S-faktor orgánová dozimetrie

S-faktory berou v úvahu nejen ozáření podaným radionuklidem, ale také fakt, že absorbovaná dávka v cílovém orgánu C je následkem také ozáření ostatních částí zbytku těla RB . S-faktor pro orgány lze vyjádřit následovně

$$S(C \leftarrow RB) = \frac{\sum_i n_i E_i \Phi_i(C \leftarrow RB)}{m_C} \quad (3.6)$$

kde n_i je relativní četnost emise částice o energii E_i , E_i je energie dané částice, $\Phi_i(C, RB)$ je část energie emitována ze zdrojové oblasti RB , která je absorbována v cílovém orgánu C a m_C je hmotnost cílového orgánu C . [22, 59]

Střední energie \bar{E} deponovaná v cílové tkáni za jednu přeměň ^{131}I je závislá velikosti a tvaru hmotnosti M . Tato energie se zvyšuje s rostoucí hmotností, jelikož část energie ztracená beta zářením, které se produkuje na hraně objemu, má za následek zmenšování objemu a více energie je dodáno gama zářením. Střední energie uvolněná beta zářením za přeměnu je $192 \text{ keV} / \text{Bq}\cdot\text{s}^{-1}$, neboli v přepočtu $2,654 \text{ Gy}\cdot\text{g}/\text{MBq}\cdot\text{d}^{-1}$. [30]

Ke stanovení střední energie \bar{E} lze využít vzorec:

$$\frac{1}{\bar{E}} = \frac{7,2}{M^{0,25} + 18} \quad (3.7)$$

kde M je hmotnost štítné žlázy v g. [30]

3.1.4 Kumulovaná aktivita

Po podání aktivity je pacient změřen sondou či gamakamerou v určitých časových intervalech závislých na tom, zda provádíme celotělovou dozimetrii nebo orgánovou.

Kumulovaná aktivita \tilde{A} závisí na podané aktivitě A_0 , na fyzikálním poločasu přeměny $T_{1/2}$ a na biokinetice radiofarmaka. [27]

\tilde{A} se vypočítá jako časový integrál dle vzorce:

$$\tilde{A} = \int_0^t A_S(\tau) d\tau \quad (3.8)$$

kde $A(\tau)$ je aktivita v oblasti zdroje v čase τ . [27, 29, 59]

Kumulovaná aktivita se v nukleární medicíně extrapoluje do nekonečna kvůli krátkým poločasům přeměny radiofarmak [27, 29]:

$$\tilde{A} = \int_0^\infty A(\tau) d\tau \quad (3.9)$$

Extrapolací vzniká chyba stanovení \tilde{A} . K výpočtu nejistoty slouží následující vzorec:

$$\lambda = \frac{\int_{t_1}^{t_T} A(t) dt}{\int_0^\infty A(t) dt} \quad (3.10)$$

kde t_1 je čas prvního měření, t_T čas posledního měření, $A(t)$ je aktivita závislá na čase. [29, 61]

Naměřená data se prokládají dvěma křivkami v závislosti na tom, zda se jedná o celotělovou nebo orgánovou dozimetrii. U celotělové dozimetrie se naměřené hodnoty prokládají sumou exponenciál, nejčastěji se však jedná o dvojitou exponenciální křivku, tzv. *biexponenciálu*:

$$A(t) = \sum_j a_j \cdot e^{-b_j t} \quad (3.11)$$

kde a_j a b_j jsou koeficienty fitu. [29, 66]

U orgánové dozimetrie se hodnoty mohou proložit taktéž křivkou (3.11) nebo lze využít předpisu, využívající příjem radionuklidu (angl. Radioiodine Uptake, dále RIU). RIU je definován jako:

$$RIU(t) = \frac{A(t)}{A_0} \quad (3.12)$$

kde $A(t)$ je aktivita v cílovém orgánu v čase t a A_0 je podaná aktivita. [30]

Naměřená data se tedy mohou proložit křivkou:

$$RIU(t) = \frac{\lambda_t}{\lambda_B - \lambda_T} \cdot (e^{-\lambda_T t} + e^{-\lambda_B t}) \quad (3.13)$$

kde λ_t je konstanta rychlosti příjmu radiojódů do tkáně štítné žlázy, λ_T je konstanta odbourávání radiojódů ze štítné žlázy a λ_B je konstanta odbourávání radiojódů z krve. [30, 66]

Chyba fitu dat funkcí závisí na počtu hodnot, které prokládáme, na jejich přesnosti naměření a na počtu fází rozpadu. Chyba prokladu by měla být menší než 10 % [30], pokud jsou dodrženy doporučené časy snímání, viz kapitola 5. [30, 61]

V doporučení od Hindorf et al., 2010 stojí, že výsledný nežádoucí příspěvek extrapolací f musí být menší než 20 %:

$$f = 1 - \lambda \quad (3.14)$$

kde λ je nejistota získaná z předchozího vzorce. [29]

Nepřesnosti získávání kumulované aktivity souvisí s přesností měřiče aktivity. Před počátkem měření je tedy žádoucí zkontrolovat přesnost a linearitu přístroje. Vzhledem k dlouhým měřením je během nich vhodné provést stabilizační test. [21]

Další nepřesnosti také plynou z distribuce radionuklidu a následné retenci v cílové tkáni. [27]

3.1.5 Nepřesnosti stanovení absorbované dávky

Nepřesnosti při stanovení střední absorbované dávky na celé tělo nebo na konkrétní orgán plynou z nepřesností stanovení S-faktoru nebo kumulované aktivity.

Malé nepřesnosti jsou způsobeny rozdílem mezi vypočítanou a aplikovanou aktivitou. Ty lze ale omezit správnou kontrolou kvality. Mezi největší chyby však patří nepřesné určení velikosti orgánu či tkáně a rozdílné vzdálenosti mezi oblastí zdroje a cílovou oblastí, jak bylo diskutováno v kapitole 2. Dle Mattsson et al., 2015 se vypočítaná absorbovaná dávka shodovala s reálnou hodnotou jen u 20-60 % [27] pacientů. [27]

Další nepřesnosti plynou z biokinetiky. Zadržení aktivity v těle závisí především na poločase přeměny různých radionuklidů. Největší chyby tedy způsobuje rozdíl v příjmu radionuklidů nebo jejich rozložení v těle. [27]

Kapitola 4

Korekce a kalibrace

K tomu, aby byla získána korektní hodnota aktivity ve zdrojovém orgánu a tím pádem, aby byla dozimetrie pacientů korektní, je třeba znát přesnou distribuci radiofarmaka v těle, popř. ve zdrojovém orgánu. V MIRD Pamphlet No. 23 [47], No. 24 [48] a ve studii v rámci *MEDIRAD project* [65] je sepsána série doporučení, které jsou potřebné ke korektnímu zobrazení SPECT a SPECT/CT. Je třeba provést několik kalibračních měření, ze kterých se následně stanoví korekce a kalibrace:

1. objemová citlivost systému
2. korekce na rozptyl
3. korekce na mrtvou dobu
4. korekce na efekt částečného objemu
5. korekce na zeslabení

4.1 Citlivost objemu systému

Citlivost objemu v impulzech za sekundu (Counts Per Second, dále cps)/MBq se určuje za pomoci Jaszczak fantomu bez vložek. Uprostřed fantomu se zakreslí válec jako objemová oblast zájmu (Volume Of Interest, dále VOI), který je naplněn známou objemovou aktivitou. [48] Kalibrace je následně definována jako:

$$Q_{vol} = \frac{C_{VOI}}{a_p \cdot V_{VOI} \cdot \frac{\#P}{2} \cdot P_t} \quad (4.1)$$

kde C_{VOI} je počet impulzů ve VOI, a_p je koncentrace aktivity ve fantomu na ml, V_{VOI} je objem VOI, $\#P$ je celkový počet projekcí a P_t je čas jedné projekce. [48, 62]

Nejistotu $\sigma(Q)$ lze vypočítat následovně:

$$\frac{\sigma(Q_{vol})}{Q_{vol}} = \frac{\sigma(a_p)}{a_p} \quad (4.2)$$

kde σ reprezentuje nejistotu. [62]

Nejistota aktivity se vypočítá jako:

$$\left(\frac{\sigma(a_p)}{a_p}\right)^2 = \left(\frac{\sigma(A_p)}{A_p}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(V_p)}{V_p}\right)^2 \quad (4.3)$$

kde a_p je koncentrace aktivity ve fantomu na ml, A_p je aktivita ve fantomu a V_p je objem fantomu. [62]

4.2 Korekce na rozptyl

Vysokoenergetické fotony se mohou rozptylovat v pacientovi nebo v kolimátoru a přispějí k fotopíku ve spektru. Tento nežádoucí jev je možné eliminovat korekcí na rozptyl (angl. Triple-Energy-Window Scatter Correction, dále TEW). Ve spektru se určí 3 okna - na fotopík a pak dvě rozptylová okna před a po píku, jak je názorně ukázáno na Obrázku 4.1. Okno na fotopík je nastaveno na $364 \text{ keV} \pm 15\text{-}20 \%$, okolní okna jsou nastavena se šířkou 6 %. Prokladem dat v těchto dvou krajních oknech dostaneme klesající křivku, která nám určí ve fotopíku co se musí ve výsledku odečíst. V tomto případě je ale nepřesnost velká, jelikož fotony korespondující dvěma krajním oknům jsou málo početné a proklad tedy může mít velkou odchylku. [48]

U ^{131}I je počet impulzů rozptýlených fotonů definován jako:

$$C_{SC} = \frac{PW}{2} \left(\frac{C_{LS}}{LS} + \frac{C_{US}}{US} \right) \quad (4.4)$$

kde PW je šířka okna píku, LS , resp. US je šířka dolního, resp. horního rozptylového okna energií a C_{LS} , resp. C_{US} je počet impulzů v dolním, resp. horním rozptylovém okně. [61]

Výsledný počet primárních fotonů je definován dle vzorce:

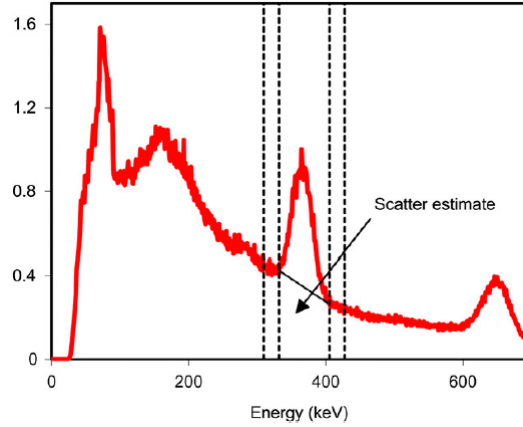
$$C_{prim} = C_{total} - C_{SC} \quad (4.5)$$

kde C_{total} je celkový počet impulzů v píku. [61]

4.3 Korekce na mrtvou dobu

Při snímání pacienta příliš brzy po aplikaci terapeutické aktivity je v obraze mnoho impulzů a uplatňuje se vliv mrtvé doby detektoru. Tento jev zapříčiní další nepřesnost v počtu impulzů. Je třeba tedy zavést korekci.

Existují dva modely mrtvé doby, non-paralizabilní a paralizabilní. U paralizabilního modelu funkce dosáhne maxima poměru naměřené četnosti impulzů R_M a teoretické četnosti impulzů R_T a pak křivka klesá. U non-paralizabilního modelu dochází k nárůstu k maximu a následně se hodnota ustálí. Oba průběhy funkcí lze pozorovat na obrázku 4.2.



Obrázek 4.1: Nastavení energetických oken pro korekci na rozptyl. Dolní a horní rozptylové okno jsou vyznačeny přerušovanou čarou. Převzato z [48].

Non-paralyzabilní model je popsán dle rovnice [63–65]:

$$R_T = \frac{R_M}{(1 - R_M \cdot \tau)} \quad (4.6)$$

a paralyzabilní model dle rovnice:

$$R_M = R_T \cdot e^{-R_T \cdot \tau} \quad (4.7)$$

kde τ je právě mrtvá doba přístroje. [63–65]

Výsledný korekční faktor mrtvé doby (angl. Dead-time Factor, dále DF) se vy počítá dle vzorce [65]:

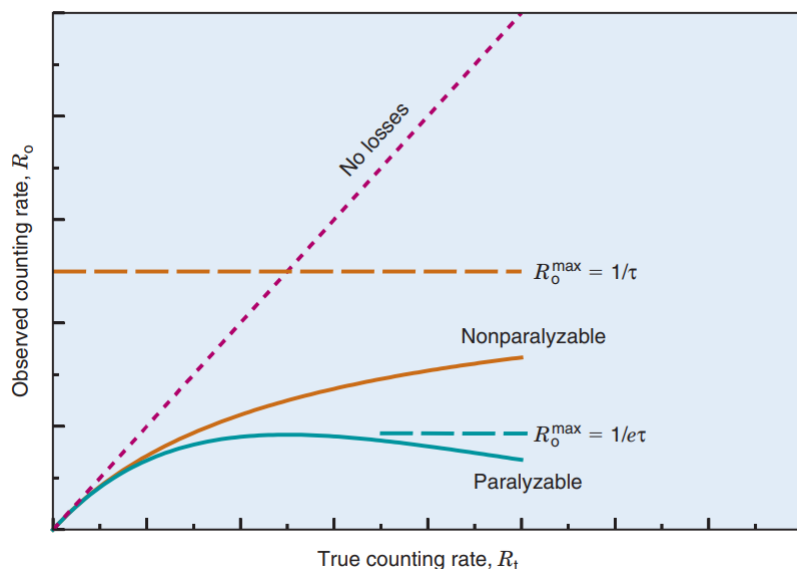
$$DF = \frac{R_T}{R_M}. \quad (4.8)$$

4.4 Korekce na mrtvou dobu - Experiment

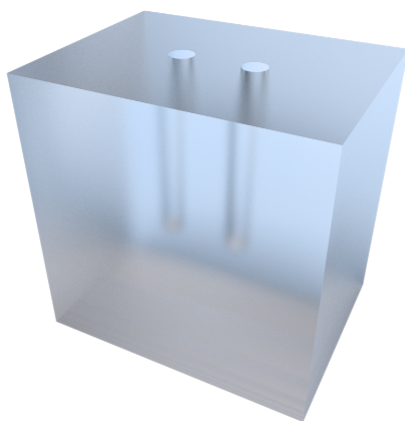
Experiment probíhal na hybridní kameře SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel s detektorem 3/8" a s vysokoenergetickým kolimátorem. Snímalo se do matic 128 x 128 pixelů. Jako zdroj aktivity byla použita kapsle ^{131}I s aktivitou $A = (3700 \pm 370)$ MBq. Aktivita je dána výrobcem, přeměřena na měřiči aktivity *Curiementor 4* od firmy PTW. Kapsle se vkládala do fantomu Dual source PMMA scatter fantom, na obrázku 4.3. Provedlo se měření pozadí po dobu 10 minut a prováděla planární akvizice kapsle. Akvizice byla ukončena po dosažení 100 000 impulzů. Měření probíhalo v různých časových bodech v průběhu dvou měsíců postupným radioaktivním vymíráním kapsle, v rozmezí 13 až 3367 MBq.

Vyhodnocení

Na získané počty impulzů byla aplikována korekce na rozptyl dle TEW metody popsané v podkapitole 4.2, využitím vztahů (4.4) a (4.5).



Obrázek 4.2: Znázornění non-paralyzabilního a paralyzabilního modelu mrtvé doby. Přavzato z [63].



Obrázek 4.3: Dual source PMMA scatter phantom, použitý při měření kalibrace pro korekci na mrtvou dobu. Převzato z [68].

Referenční aktivita byla vypočítaná dle rozpadového zákona:

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t} \quad (4.9)$$

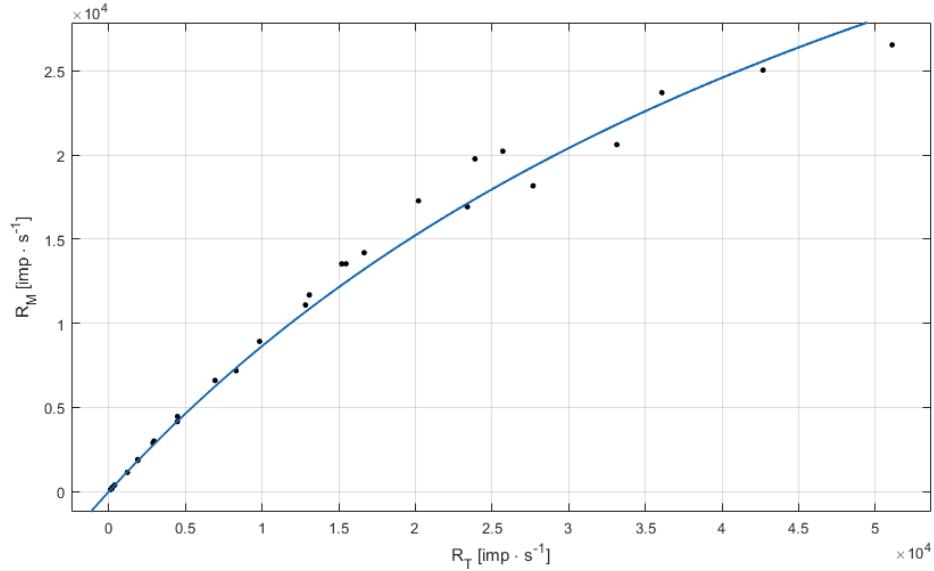
Pro každý detektor byly vypočítány příkony impulzů R_M dle vzorce:

$$R_M = \frac{C_{prim,kapsle}}{t_{kapsle}} - \frac{C_{prim,pozadi}}{t_{pozadi}} \quad (4.10)$$

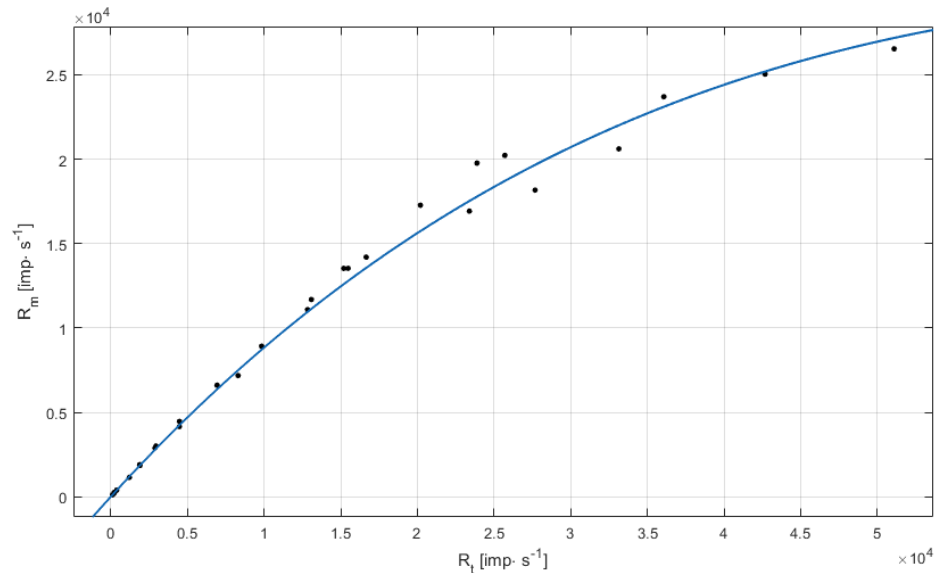
kde $C_{prim,kapsle}$, resp. $C_{prim,pozadi}$ jsou počty impulzů s korekcí na rozptyl kapsle, resp. pozadí a t_{kapsle} , resp. t_{pozadi} je délka akvizice snímání kapsle, resp. pozadí.

Za předpokladu, že se vliv mrtvé doby neuplatňuje u nízkých aktivit, byly proloženy body 0-120 MBq. Dle předpisu přímky byly dopočítány hodnoty příkonu očekávaných impulzů R_T .

Závislost příkonů R_M a R_T byla proložena za využití obou modelů mrtvé doby. Využitím modelu non-paralyzabilní mrtvé doby byla data prokládána dle vzorce (4.6). Využitím modelu paralyzabilní mrtvé doby byla data proložena dle vzorce (4.7). Oba proklady jsou na obrázcích 4.4 a 4.5.



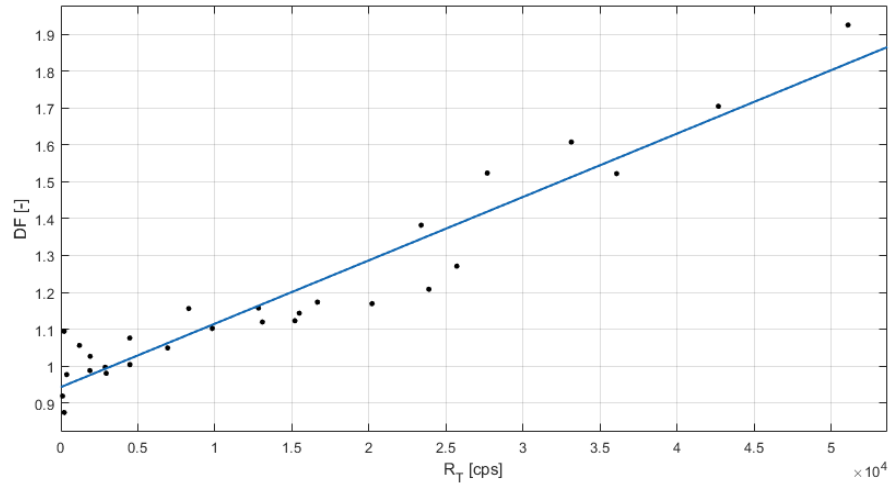
Obrázek 4.4: Závislost R_T na R_M po TEW korekci. Data proložena non-paralyzabilním modelem mrtvé doby (4.6). Výsledná mrtvá doba $\tau = 1,567 \cdot 10^{-5}s$.



Obrázek 4.5: Závislost R_T na R_M po TEW korekci. Data proložena paralyzabilním modelem mrtvé doby (4.7). Výsledná mrtvá doba $\tau = 1,235 \cdot 10^{-5}s$.

Mrtvá doba získaná využitím modelu non-paralyzabilního je $\tau = 1,567 \cdot 10^{-5}s$ a využitím paralyzabilního $\tau = 1,235 \cdot 10^{-5}s$.

Závislost korekčního faktoru DF na příkonu očekávaných impulzů R_T je na obrázku 4.6.



Obrázek 4.6: Závislost korekčního faktoru mrtvé doby DF na příkonu očekávaných impulzů R_T .

4.5 Korekce na efekt částečného objemu

Kvůli horšímu rozlišení je třeba udělat i korekci na efekt částečného objemu pro malé orgány či malé tumory. V malých objektech menších než trojnásobek prostoroového rozlišení dochází ke zkreslení aktivity.

Korekce spočívá v aplikaci korekčních koeficientů RC (angl. Recovery Coefficients, dále RC). Koeficienty jsou stanovené pomocí měření s fantomem, který obsahuje jednoduché geometrie, např. koule, naplněné aktivitou. Výhoda je dostupnost přístrojů SPECT/CT, kde díky CT snímku lze zakreslit přesněji objem cílové léze. Je žádoucí, aby fantomové měření bylo prováděno na stejném systému, jako v klinické praxi a akvizice i rekonstrukce měření musí být prováděna se stejným nastavením jako patientská data. Jiným způsobem získávání RC koeficientů je pomocí simulace Monte Carlo. [47]

RC koeficienty jsou definované jako

$$RC = \frac{A_n}{A_s} \quad (4.11)$$

kde A_n je naměřená aktivita a A_s je skutečná. [48, 61]

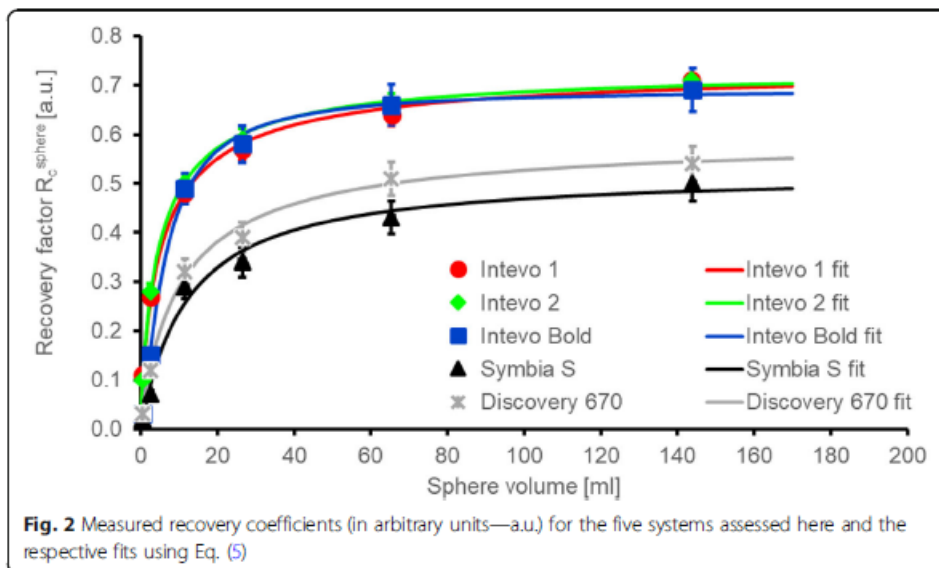
Na obrázku 4.7 je znázorněna závislost RC koeficientů na objemu sféry.

4.6 Korekce na zeslabení

Záření ze zdroje je zeslabované prostředím než dopadne na detektor, což zkresluje obraz.

Korekci na zeslabení u přístrojů SPECT/CT lze provést pomocí tzv. zeslabovacích map, které lze získat ze systému přístroje. Pokud nejsou k dispozici, je možné určit vztah mezi CT číslem a lineárním zeslabením díky měření fantomu s čárami ze známých materiálů. [48]

Pokud není k dispozici CT, lze využít *Changovu metodu* a koeficient zeslabení pro měkkou tkáň aproximovat koeficientem zeslabení ve vodě. Pro fotony s energií 364 keV je koeficient roven $0,11 \text{ cm}^{-1}$ [48]. Toto přiblížení použité v heterogenní oblasti má však za následek podstatnou chybu. Je doporučeno tuto korekci využívat pouze v homogenních oblastech, kde je většina tvořena právě měkkou tkání. [48]



Obrázek 4.7: Závislost RC na objemu sféry v ml. Převzato z [65].

Kapitola 5

Plánování a verifikace u terapií pomocí ^{131}I -NaI

Dozimetrie u diferencovaného karcinomu štítné žlázy slouží k tomu, aby se stanovila absorbovaná dávka v lézi. Cílem plánování za použití ^{131}I a při znalosti objemu léze, a tedy i její hmotnosti, je vypočítat maximální aktivitu, kterou lze použít v nejmenším počtu frakcionací. Zároveň je ale třeba aktivitu přizpůsobit tak, aby nádorové buňky nepřestaly akumulovat jod během terapeutické aplikace.

Díky dozimetrii jsme schopni vypočítat minimální terapeutickou aktivitu tak, aby byla zbytková tkáň štítné žlázy zničena a zároveň aby byla co nejšetrnější k pacientovi.

Je několik limitních faktorů, které je třeba dodržet. Nejdůležitější je zajistit, aby absorbovaná dávka v kostní dřeni nebyla větší než 2 Gy [9, 31] na jednu frakci. 48 hodin po podání aktivity nesmí být v těle více jak 4,4 GBq [9, 31] nebo v případě přítomnosti metastáz více jak 3 GBq [9, 31]. Pokud by dávka byla větší než 2 Gy, mohlo by dojít k myelosupresi kostní dřene, neboli k potlačení funkce krvetvorné dřene. Snížila by se tedy produkce leukocytů, erytrocytů a trombocytů. [9, 29, 31]

Aby byl dosažen terapeutický efekt cílových tkání, stanovily se minimální doporučené dávky, tzv. prahové. Tyto dávky však nemusejí zaručit 100% terapeutický efekt, záleží na jiných faktorech, které mohou ovlivnit výsledek léčby. K tomu, aby byly zničeny zbytky štítné žlázy je dle Maxon et al., 1983 třeba absorbovaná dávka větší než 300 Gy [9, 36] a ke zničení, popř. zmírnění metastáz uzlin je třeba dávka větší než 100 Gy [10]. Nicméně Flux et al., 2010 uvedl, že k zničení zbytků štítné žlázy je třeba pouze 49 Gy [36]. Dle Verburg et al., 2010 byly zničeny zbytky štítné žlázy po dosažení absorbované dávky v krvi 0,35 Gy [36]. [9, 36]

5.1 Celotělová dozimetrie

Účelem celotělové dozimetrie je získat odhad absorbované dávky v celém těle, neboli v kostní dřeni. Stanovení odhadu není jednoduché, je zatíženo mnohými chybami. Celotělovou dozimetrii je možné provádět během podání diagnostické aktivity, abychom terapii naplánovali, nebo i během podání terapeutické aktivity, abychom

ověřili správnost terapie. [35]

5.1.1 Technické provedení

K tomu, abychom stanovili absorbovanou dávku v celém těle je třeba znát aktivitu v těle v průběhu času. Tu lze změřit různými způsoby:

1. **1D snímání** - K snímání v 1D se využívají sondy měřící jen počet impulzů v čase. Lze využít Geiger-Müllerův počítač, měřič dávkového příkonu či kolimovanou scintilační sondu. Sonda se skládá ze scintilačního krystalu NaI(Tl) ideálně o průměru a hloubce 5 cm [30]. Detektor by měl být vzdálen minimálně 2 m [61] od středu těla pacienta a zorné pole musí být upraveno dle pacientovy velikosti tak, aby byl o nasnímané celé jeho tělo. [29, 30, 61]

Pokud se ^{131}I podává orálně, mělo by se první měření provést po 1 hodině po aplikaci, kdy se aktivita homogenizuje po celém těle. Další měření následuje po vymočení pacienta, aby se získala aktivita zbývající v těle. Další měření by měla probíhat ideálně každé 2 hodiny během prvních 24 hodin a poté každé 4 - 6 hodin v následujících dnech. Nejméně však 3 měření za den. [61]

2. **2D snímání** - Snímání pacienta ve 2D se provádí pomocí gamakamery. Snímá se celé tělo nebo oblast beder. Výhodou je, že ze snímku lze vyčíst také rozložení aktivity v celém těle a získat tedy data i z jiných orgánů. Není však možné snímat přes celé spektrum aktivit a měření ovlivňuje také velká mrtvá doba detektoru. Vyšetření je dlouhé a časově náročné a není možné získat stejný počet dat jako u snímání pacienta v 1D. [30, 31, 33, 48]
3. **3D snímání** - 3D snímky lze získat pomocí SPECT. Díky této metodě jsme schopni určit hloubku zdrojového objemu a zároveň můžeme provést korekci impulzů, které pochází z orgánů okolo oblasti zájmu. [47]

Na rozdíl od 1D snímků se u 2D a 3D provádí měření v jiných časech. Měření po diagnostické aplikaci probíhá ideálně po 6, 24 a po 96 hodinách. Po terapeutické aplikaci se měří po 48 hodinách a později. [31, 61]

5.1.2 Dozimetrie krve

Absorbovanou dávku na kostní dřevě lze získat i z odebraných vzorků krve. Lze díky měření plánovat terapii nebo opět verifikovat terapii již probíhající.

Vzorky by se měly nabírat z druhé ruky, než kde bylo nitrožilně aplikováno radiofarmakum. Je třeba přesně zaznamenat časy náběrů. Aktivita se měří NaI(Tl) studnovým detektorem po takovou dobu, aby byl počet impulzů větší než 10^4 [29] s korekcí na pozadí. Tím je zajištěna statistická chyba menší než 1 % [29]. [29, 31]

Odebírá se přibližně 2 ml krve v časech 2, 6, 24, 96 a 144h po nitrožilním podání radiofarmaka. V případě orálního podání je třeba počkat 2 hodiny před prvním náběrem. [31]

5.2 Orgánová dozimetrie

Orgánová dozimetrie se zabývá stanovením absorbované dávky v kritických orgánech. Jaká metoda bude zvolena pro snímání závisí na mnohých faktorech - podávaná aktivita nebo model scintilační kamery. Lze využívat planárního 2D zobrazení nebo 3D zobrazení. [29]

5.2.1 Technické provedení

1. **2D snímání** - Planární snímání je nevýhodné z důvodu možného překryvu orgánů a tudíž nadhodnocení výsledného snímku. K tomu, aby byla zjištěna aktivita v konkrétním orgánu je třeba zakreslit do snímku oblast zájmu (Region Of Interest, dále ROI). Z ROI pak získáme počet impulzů, které pak přepočítáme na aktivitu. V případě snímání ve 2D je třeba provést korekci na mrtvou dobu a na rozptyl. Korekci na atenuaci lze provést při znalosti hloubky uložení orgánu. [29, 30]
2. **3D snímání** - Snímání ve 3 dimenzích se provádí pomocí SPECT nebo pomocí hybridního přístroje SPECT/CT. Limitace SPECT je ale malé zorné pole a relativně špatné prostorové rozlišení z důvodu kolimátoru pro vysoké energie. Podobně jako u 2D i ve 3D je třeba zakreslit objemovou oblast zájmu. Využití SPECT/CT umožní zakreslit přesněji VOI a tudíž změřené hodnoty budou přesnější. Je třeba provést korekci na mrtvou dobu, na rozptyl, na efekt částečného objemu i na atenuaci. [29, 48, 61]

Doporučené časy měření jsou 4h, 24h, 48h a 72h po aplikaci diagnostického radiofarmaka. Je třeba získat minimálně tři sady měření, aby byl následný proklad hodnot aktivity minimálně přesný. [35, 61]

Diskuze

V dnešní době se stále více usiluje o personalizovanou léčbu připravenou na míru každého pacienta. Navíc je rostoucí množství důkazů, že výsledek léčby úzce souvisí s absorbovanou dávkou v nádorech a v okolních orgánech. Součástí orgánové a celotělové dozimetrie je kvantitativní zobrazování, díky němuž lze plánovat a později verifikovat léčbu. [67]

Ke správnému stanovení absorbované dávky v lézích je třeba znát jejich objem. Je mnoho zobrazovacích metod, které lze použít. Nejvhodnější zobrazení je pomocí SPECT/CT, jelikož díky spojení dvou obrazů SPECT a CT lze zobrazit ložiska vychytávající ^{131}I a zároveň je anatomicky lokalizovat a určit lépe jejich tvar. Využívaný je také ultrazvuk, díky jeho dostupnosti, nízké ceně a okamžitému výsledku. Horší rozlišení má MRI a CT. Nevýhoda použití CT je však využívání jodového kontrastu při zobrazování štítné žlázy, který může snížit účinnost radiojódové terapie. Naopak MRI disponuje velkou výhodou, že nevyužívá ionizujícího záření a lze ji využít během doby, kdy pacient nemůže požívat jod kvůli léčbě diferencovaného karcinomu.

Ve výpočtu je třeba stanovit kumulovanou aktivitu, která se získá prokladem dat, naměřených v přesných časových intervalech, viz kapitola 5. Aby byla získána korektní hodnota aktivity ve zdrojovém orgánu, je třeba znát přesnou distribuci radiofarmaka v těle, resp. ve zdrojovém orgánu. Pro absolutní kvantifikaci ^{131}I SPECT je tedy třeba aplikovat několik korekcí.

Citlivost objemu systému slouží k převodu rekonstruovaných dat na aktivitu nebo na koncentraci aktivity. Dle MIRD Phamphlet No. 23 [47] lze tento koeficient zjistit experimentálním měřením známé aktivity chtěného radionuklidu umístěné ve fantomu. Tato kalibrace však vyžaduje přesně zrekonstruovaných dat, včetně přesných korekcí na rozptyl a zeslabení. [47]

Korekce na rozptyl lze provádět pomocí TEW metody. Pro fotopík se využívá energetického okna $364 \text{ keV} \pm 15\text{-}20 \%$, aby se splnil požadavek, že akviziční okno je minimálně dvojnásobně široké jako je rozlišení přístroje. Dále se nastavují dvě energetická okna šířky 6 % okolo fotopíku. Velikosti oken se určují jako kompromis mezi přesností a šumem. [48]

Při velkém počtu zaznamenávaných impulzů může být detektor ovlivněn mrtvou dobou. Pokud dva nebo více fotony jsou detekovány rychle za sebou, elektronika je nedokáže rozlišit a detekuje je jako jeden foton o energii rovnající se součtu dopadajících fotonů. Tento tzv. *pile up efekt* vede ke ztrátě platných událostí a tedy ke snížení počtu naměřených impulzů. Pro popsání mrtvé doby slouží dva modely - *paralyzabilní* a *non-paralyzabilní*. [63]

Naměřená data na gamakameře Siemens Symbia Intevo Excel byla proložena křivkami pro oba modely. Proklad funkce pro non-paralyzabilní model (4.6) je znázorněn na Obrázku (4.4) a funkce pro paralyzabilní model (4.7) je na Obrázku (4.5). Použitím non-paralyzabilního modelu na naměřená data byla stanovena mrtvá doba systému $\tau = 1,567 \cdot 10^{-5} \pm 0,13 \cdot 10^{-5}$ s, s koeficientem determinace $R^2 = 0,9874$. Použitím paralyzabilního modelu byla stanovena mrtvá doba systému $\tau = 1,235 \cdot 10^{-5} \pm 0,069 \cdot 10^{-5}$ s, s koeficientem determinace $R^2 = 0,9917$. Porovnáním koeficientů determinace lze konstatovat, že pro naměřená data lze aplikovat oba modely s téměř stejnou přesností. Přesto je paralyzabilní model o něco přesnější. Dle teorie Cherry et al. [63] je paralyzabilní mrtvá doba typická pro většinu detektorů ionizujícího záření, což v tomto případě souhlasí. Na obrázku 4.6 je zobrazena závislost korekčního faktoru mrtvé doby DF na příkonu očekávaných impulzů R_T . Maximální zobrazená aktivita, přibližně 3360 MBq, má za následek přibližně 50 kcps/s. Proklad polynomem prvního stupně s předpisem $f(x) = 1,719 \cdot 10^{-5} + 0,9431$ s koeficientem determinace $R^2 = 0,9142$ se jeví jako nejpřesnější.

Efekt částečného objemu ovlivňuje především malé objemy o velikosti blízké limitu rozlišení přístroje. Tyto objemy efekt částečného objemu na snímku zvětšuje, u velkých objemů může dojít ke zdánlivému zmenšení. Korekce spočívá v aplikaci RC koeficientů na naměřená data. Mimo jiné jsou RC koeficienty závislé na objemu VOI, je tedy žádoucí, aby způsob zakreslení VOI byl reprodukovatelný. [67]

Závěr

Cílem této práce bylo seznámit se s diagnostikou a terapií diferencovaného karcinomu štítné žlázy pomocí ^{131}I -NaI. Karcinomy štítné žlázy jsou sice vzácným onkologickým onemocněním, nicméně v rámci endokrinních onemocnění je velmi časté. V případě diferencovaného karcinomu pacient podstoupí operaci při níž je odstraněna štítná žláza a následně je nasazen radiojód ke zničení zbytkových lézí či k léčbě vzdálených metastáz. Je třeba dosáhnout požadované dávky na léze, ale zároveň šetřit kritické orgány - kostní dřev, mícha nebo slinné žlázy.

K výpočtu absorbované dávky na zbytkové léze je třeba znát jejich hmotnost, kterou lze vypočítat ze zjištěného objemu. Stanovit objem lze nejlépe za pomoci SPECT/CT, případně MRI, která navíc nevyužívá ionizujícího záření. Lze využít taktéž ultrazvuku, který je snadno dostupný a cenově přijatelný.

Kapitola 3 je věnována metodice MIRD, používané ke stanovení absorbované dávky. K výpočtu celotělové absorbované dávky je třeba stanovit kumulovanou aktivitu (viz podkapitola 3.1.4) a příslušný S-faktor zohledňující hmotnost pacienta. V případě dávky orgánové je třeba stanovit kumulovanou aktivitu v oblasti zájmu a příslušný S-faktor pro dvojici zdrojový orgán a cílový orgán.

V kapitole 4 jsou uvedeny korekce k , které je třeba aplikovat na data získaná z SPECT, aby se dosáhlo nejpřesnější kvantifikace snímků. Pro stanovení korekce na mrtvou dobu bylo provedeno fantomové měření na přístroji Siemens Symbia Intevo Excel. Korekční faktory mrtvé doby byly stanoveny pro paralyzabilní, resp. non-paralyzabilní model. Při aplikaci těchto modelů na naměřená data byla mrtvá doba určena přibližně 12,4, resp. 16 μs , viz 4.4.

Díky těmto postupům a faktu, že diferencovaný karcinom velmi dobře vycytává radiojód, je možné léčit toto onemocnění s poměrně velkým úspěchem.

V rámci bakalářské práce je stanovena pouze jedna korekce, korekce na mrtvou dobu. V následující navazující práci by se měly provést veškeré kalibrace a stanovit zbývající korekční koeficienty a vybrat nejideálnější z nich. Následně by se měly aplikovat na patientská data k získání přesných hodnot a závěrem vyhodnotit výsledné absorbované dávky, které pacienti obdrželi, a zkoumat efektivitu léčby ve vztahu k absorbované dávce.

Literatura

- [1] LÍMANOVÁ, Zdeňka. *Štítná žláza*. Praha: Galén, c2006. Trendy soudobé endokrinologie. ISBN 80-7262-400-8.
- [2] Límanová, Z. (2003). *Nádory štítné žlázy - diagnostika a léčba Doporučené postupy*. Solen, 5(6), 308-314.
- [3] VLČEK, Petr. *Diferencovaný karcinom štítné žlázy – nový pohled na jeho léčbu*. Onkologie, 2011, 5.6: 329-332.
- [4] GIMM, Oliver. *Thyroid cancer*. Cancer letters, 2001, 163.2: 143-156.
- [5] LI, Shuren; BEHESHTI, Mohsen. *The radionuclide molecular imaging and therapy of neuroendocrine tumors*. Current Cancer Drug Targets, 2005, 5.2: 139-148.
- [6] Zamrazil, V. (2015). *Léčba hormonu štítné žlázy v klinické praxi*. Solen, 17(4), 165-167.
- [7] YORDANOVA, Anna, et al. *Theranostics in nuclear medicine practice*. Onco-Targets and therapy, 2017, 10: 4821.
- [8] DORN, Robert, et al. *Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach*. Journal of Nuclear Medicine, 2003, 44.3: 451-456.
- [9] LUSTER, Markus, et al. *Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008, 35.10: 1941.
- [10] DORN, Robert, et al. *Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach*. Journal of Nuclear Medicine, 2003, 44.3: 451-456.
- [11] SHEIKH, Arif, et al. *Nuclear molecular and theranostic imaging for differentiated thyroid cancer*. Molecular imaging and radionuclide therapy, 2017, 26.Suppl 1: 50.
- [12] AHN, Byeong-Cheol. *Personalized medicine based on theranostic radioiodine molecular imaging for differentiated thyroid cancer*. BioMed research international, 2016, 2016.

- [13] TUTTLE, R. Michael, et al. *Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association*. 2019.
- [14] SILBERSTEIN, Edward B., et al. *The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I 3.0*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53.10: 1633-1651.
- [15] GIOVANELLA, Luca, et al. *EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 46.12: 2514-2525.
- [16] BRIERLEY, James D.; GOSPODAROWICZ, Mary K.; WITTEKIND, Christian (ed.). *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley and Sons, 2017.
- [17] HEGEROVÁ, Renata. *Radionuklidová vyšetření štítné žlázy a léčba hypertyreózy a diferencovaného karcinomu štítné žlázy ^{131}I* . Bakalářská práce, Univerzita Palackého v Olomouci.
- [18] KOPEČKOVÁ, Kateřina. *Nové možnosti systémové léčby karcinomu štítné žlázy*. *Current Media*, 2019. 2694-7722
- [19] KOPEČKOVÁ, Kateřina. *Lenvatinib v léčbě radiorefrakterního papilárního karcinomu štítné žlázy*. *Current Media*, 2019. 2694-7722
- [20] LASSMANN, Michael; REINERS, Christoph; LUSTER, Markus. *Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine*. *Endocrine-related cancer*, 2010, 17.3: R161-R172.
- [21] MAZZAGLIA, Stefania, et al. *Absorbed Dose Evaluation in Radioiodine Therapy with Different Approaches*. *Instruments*, 2019, 3.3: 39.
- [22] BRILL, A. B., et al. *Normal organ radiation dosimetry and associated uncertainties in nuclear medicine, with emphasis on iodine-131*. *Radiation research*, 2006, 166.1: 128-140.
- [23] DELUCA, G. M.; ROJO, A. *Dosimetría Interna para la Protección Radiológica del Paciente en la Terapia con ^{131}I* . In: *Primer Congreso Americano del IRPA, Acapulco, México*. 2006.
- [24] ALLAUCA, Erika; YANCHAPANTA, Vilma; TAPIA, Javier Toasa. *Calculation of accumulated absorbed radiation dose in patients with differentiated thyroid cancer*. In: *AIP Conference Proceedings*. AIP Publishing LLC, 2018. p. 020001.
- [25] STOKKE, Caroline, et al. *Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force*. *EJNMMI physics*, 2017, 4.1: 27.

- [26] REMY, Hervé, et al. *131I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients*. Journal of Nuclear Medicine, 2008, 49.9: 1445-1450.
- [27] MATTSSON, S., et al. ICRP Publication 128: *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances*. Annals of the ICRP, 2015, 44.2 suppl: 7-321.
- [28] SHAHBAZI, GAHROUEI D., et al. *Determination of absorbed dose of organs (thyroid, sternum, cervical vertebra) in thyroid cancer patients following radioiodine therapy*. 2009.
- [29] HINDORF, Cecilia, et al. *EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010, 37.6: 1238-1250.
- [30] HÄNSCHEID, Heribert, et al. *EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013, 40.7: 1126-1134.
- [31] LASSMANN, Michael, et al. *EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008, 35.7: 1405.
- [32] SAPIENZA, Marcelo Tatit; WILLEGAIGNON, José. *Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning*. Clinics, 2019, 74.
- [33] SIEGEL, Jeffrey A., et al. *MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates*. Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40.2: 37S-61S.
- [34] BOLCH, Wesley E., et al. *MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level*. Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40.1: 11S-36S.
- [35] *Hybrid imaging in conventional nuclear medicine. A technologist's guide*. European Association of Nuclear Medicine, October 2020
- [36] STRIGARI, Lidia, et al. *The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014, 41.10: 1976-1988.
- [37] WONG, K. T.; AHUJA, Anil T. *Ultrasound of thyroid cancer*. Cancer Imaging, 2005, 5.1: 157.
- [38] LEBoulLEUX, Sophie, et al. *Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007, 92.9: 3590-3594.

- [39] SMITH-BINDMAN, Rebecca, et al. *Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study*. JAMA internal medicine, 2013, 173.19: 1788-1795.
- [40] LEW, John I.; RODGERS, Steven E.; SOLORZANO, Carmen C. *Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer*. Current opinion in oncology, 2010, 22.1: 11-16.
- [41] LEENHARDT, L., et al. *2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer*. European thyroid journal, 2013, 2.3: 147-159.
- [42] GREWAL, Ravinder K., et al. *The effect of posttherapy ¹³¹I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2010, 51.9: 1361-1367.
- [43] AHN, Ji Eun, et al. *Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer*. World journal of surgery, 2008, 32.7: 1552.
- [44] HOANG, Jenny K., et al. *Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios*. Cancer Imaging, 2013, 13.1: 128.
- [45] JOHNSON, Nathan A.; TUBLIN, Mitchell E. *Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies*. Radiology, 2008, 249.2: 429-444.
- [46] AHMED, Najeeb, et al. *Hybrid SPECT/CT imaging in the management of differentiated thyroid carcinoma*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp, 2018, 19.2: 303.
- [47] DEWARAJA, Yuni K., et al. *MIRD pamphlet no. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy*. Journal of Nuclear Medicine, 2012, 53.8: 1310-1325.
- [48] DEWARAJA, Yuni K., et al. *MIRD pamphlet no. 24: guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications*. Journal of Nuclear Medicine, 2013, 54.12: 2182-2188.
- [49] FREUDENBERG, Lutz S., et al. *Clinical applications of ¹²⁴I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011, 38.1: 48-56.
- [50] NYGAARD, B., et al. *Thyroid volume measured by ultrasonography and CT*. Acta Radiologica, 2002, 43.3: 269-274.
- [51] SCHLÖGL, S., et al. *The use of three-dimensional ultrasound for thyroid volumetry*. Thyroid, 2001, 11.6: 569-574.

- [52] REINARTZ, Patrick, et al. *Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography*. *Thyroid*, 2002, 12.8: 713-717.
- [53] DEWARAJA, Yuni K., et al. *Accurate dosimetry in ^{131}I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005, 46.5: 840-849.
- [54] THARP, K., et al. *Impact of ^{131}I -SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2004, 31.10: 1435-1442.
- [55] JENTZEN, Walter, et al. *Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET (/CT) systems*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2008, 35.3: 611-623.
- [56] GUPTA, Rajiv, et al. *Experimental flat-panel high-spatial-resolution volume CT of the temporal bone*. *American journal of neuroradiology*, 2004, 25.8: 1417-1424.
- [57] CHEN, Libo, et al. *Incremental value of ^{131}I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2008, 49.12: 1952-1957.
- [58] LUBBERINK, Mark; HERZOG, Hans. *Quantitative imaging of ^{124}I and ^{86}Y with PET*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011, 38.1: 10.
- [59] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Nuclear Medicine Physics*, IAEA, Vienna (2015).
- [60] BOLCH, Wesley E., et al. *MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2009, 50.3: 477-484.
- [61] GEAR, Jonathan, et al. *EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for ^{131}I mIBG treatment of neuroendocrine tumours*. *EJNMMI physics*, 2020, 7.1: 1-21.
- [62] TAPROGGE, Jan, et al. *Setting up a quantitative SPECT imaging network for a European multi-centre dosimetry study of radioiodine treatment for thyroid cancer as part of the MEDIRAD project*. *EJNMMI physics*, 2020, 7.1: 1-14.
- [63] CHERRY, Simon R, et al. *chapter 11 - Problems in Radiation Detection and Measurement, Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)*, 2012, Pages 155-172, ISBN 9781416051985
- [64] GREGORY, Rebecca A., et al. *Standardised quantitative radioiodine SPECT/CT imaging for multicentre dosimetry trials in molecular radiotherapy*. *Physics in Medicine and Biology*, 2019, 64.24: 245013.

- [65] TAPROGGE, Jan, et al. *Setting up a quantitative SPECT imaging network for a European multi-centre dosimetry study of radioiodine treatment for thyroid cancer as part of the MEDIRAD project*. EJNMMI physics, 2020, 7.1: 1-14.
- [66] STÁTNÍ ÚŘAD PRO JADERNOU BEZPEČNOST. *Postupy pro stanovování biokinetiky a absorbovaných dávek při cílené terapii otevřenými radionuklidovými zdroji*. [online]. [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/Doporuceni_NM/Dozimetrie_pracovni_verze.pdf
- [67] LASSMANN, Michael; EBERLEIN, Uta. *The relevance of dosimetry in precision medicine*. Journal of Nuclear Medicine, 2018, 59.10: 1494-1499.
- [68] NUCLEAR-SHIELDS.COM, *Dual source scatter phantom PRO-NM DUALSOURCE*. [online]. [cit. 2021-05-01]. Dostupné z: <https://www.nuclear-shields.com/pro-nm-dualsource.html>